

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A01N 47/02, 43/56, A61K 31/71 // (A01N 47/02, 43:90, 25:00) (A01N 43/56, 43:90, 25:00) (A61K 31/71, 31:415)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/11780 (43) Date de publication internationale: 26 mars 1998 (26.03.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01548 (22) Date de dépôt international: 15 septembre 1997 (15.09.97)		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Données relatives à la priorité: 96/11446 19 septembre 1996 (19.09.96) FR		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): MÉRICAL [FR/FR]; 17, rue Bourgelat, F-69002 Lyon (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HUET, Anne-Marie [FR/FR]; Résidence La Boisseraie, Bâtiment G, Appartement 41, 50, rue Pradal, F-31400 Toulouse (FR). JULLIA, Bruno [FR/FR]; 23, avenue de Lombez, F-31300 Toulouse (FR). ETCHEGARAY, Jean-Pierre [FR/FR]; 124, rue Reguelongue, F-31100 Toulouse (FR). WEIL, André [FR/FR]; 4, impasse de Plaisance, F-31270 Cugnaux (FR). JEANNIN, Philippe [FR/FR]; 104, chemin de la Peyrette, F-31170 Tournefeuille (FR).			
(74) Mandataire: BERNASCONI, Jean; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).			

(54) Title: NOVEL PARASITICIDE COMBINATION

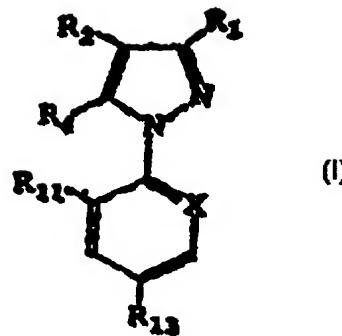
(54) Titre: NOUVELLE ASSOCIATION PARASITICIDE

(57) Abstract

The invention concerns a method and a composition against parasites and particularly ectoparasites and, preferably also endoparasites of small mammals and in particular dogs and cats. The composition contains a compound (A) of formula (I) and a compound (B) consisting of an endectoparasiticide of the macrocyclic lactone type.

(57) Abrégé

Procédé et composition contre les parasites et notamment les ectoparasites et, de préférence également des endoparasites de petits mammifères et notamment les chiens et les chats. La composition comporte un composé (A) de formule (I) et un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

" Nouvelle association parasiticide".

La présente invention a trait à un perfectionnement des procédés de lutte contre des parasites des animaux, à savoir des parasites des petits mammifères et des oiseaux, et notamment les insectes ectoparasites et 5 les endoparasites, notamment filaires et vers.

Elle a trait également à une nouvelle composition pour cet usage, sur la base d'une combinaison associant, de façon synergique, des parasiticides déjà connus. Elle a enfin trait à l'utilisation de tels 10 parasiticides déjà connus pour la préparation d'une composition contre les parasites et, notamment, les associations de parasites précitées.

Une nouvelle famille d'insecticides à base de 1-N-phénylpyrazoles a été décrite dans les brevets EP-A-15 295 217 et EP-A-352 944. Les composés des familles définis dans ces brevets sont extrêmement actifs et l'un de ces composés, le 1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃ phényl]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole, dont la dénomination commune est fipronil, s'est avéré 20 particulièrement efficace, non seulement contre les parasites de culture, mais également contre les ectoparasites des mammifères et notamment, mais non exclusivement, les puces et les tiques.

On connaît également des composés endectocides 25 présentant une certaine activité contre des endoparasites et comprenant les avermectines et leurs dérivés et des produits proches tels que l'ivermectine. De telles substances sont, par exemple, décrites dans les brevets US 3 950 360 et 4 199 569.

On a souvent proposé d'associer des parasitides 30 dans le but d'élargir le spectre antiparasitaire et l'on avait déjà évoqué, parmi de nombreuses autres, l'association des dérivés précités de 1-N-phénylpyrazoles

aux avermectines, ivermectines et milbemycine, sans, pourtant, déterminer l'intérêt particulier que pourrait avoir une telle association, compte tenu des nombreuses et complexes interactions hôtes-parasites.

5 La demande de brevet AU-A-16 427/95 mentionne l'association d'un dérivé de 1-N pyrazole substitué de ce type avec les avermectines, l'ivermectine ou la moxydectine, parmi un très grand nombre d'insecticides ou parasiticides de différents types, dont d'ailleurs le 10 fipronil, sans, cependant, donner d'indication sur une composition comprenant une telle association, et sans établir de distinction concernant les cibles susceptibles d'être visées par des associations particulières, parmi les innombrables parasites pouvant être potentiellement 15 atteints.

En dehors d'un enseignement très général, l'art antérieur ne permet donc pas de distinguer, dans chaque cas particulier, les animaux et les parasites pour lesquels une association particulière pourrait être 20 utile, ni la forme d'une composition contenant une telle association.

Par ailleurs, l'art antérieur est muet sur les présentations, dosages, posologies et voies d'administration d'associations de ces parasiticides dont les 25 sites, modes d'action, durées d'action et cibles sont très différents.

L'invention se propose, notamment, de perfectionner les procédés de lutte contre les parasites des petits mammifères, et notamment chats et chiens, dans le 30 but de débarrasser ces animaux de la totalité des parasites couramment rencontrés.

L'invention se propose notamment d'assurer une destruction efficace et durable des ectoparasites tels que les puces et les tiques et éventuellement les 35 gales et poux et d'endoparasites tels que les filaires,

et notamment la dirofilariose, et les vers ronds du tube digestif, chez les chats et les chiens.

5 Parmi les vers ronds ou nématodes sont visés notamment les ascaris (notamment *Toxocara canis*), *ankylostomes* (notamment *Ancylostoma caninum*) et les *echinococcoques* et *trichures*, notamment *Trichuris vulpis*.

10 L'invention a notamment pour objectif d'utiliser des parasiticides déjà connus pour préparer une composition extrêmement active contre les puces et le cas échéant contre les tiques.

Un autre objectif de l'invention est de réaliser de telles compositions qui permettent, entre autre, de lutter efficacement contre certains endoparasites et notamment les filaires et/ou les vers ronds.

15 La très grande efficacité du procédé et de la composition selon l'invention sous-entend non seulement une grande efficacité instantanée mais également une efficacité de très longue durée après le traitement de l'animal.

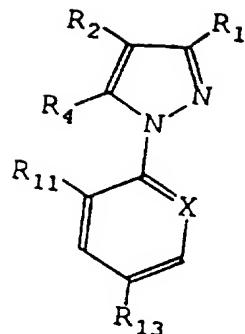
20 Par puce au sens de la présente invention on entend notamment les espèces Cténocéphalides, notamment *felis* et *canis*.

Par filaire on entend, notamment, *Dirofilaria immitis*.

25 Parmi les autres nématodes on entend notamment *Toxocara Canis*, *Ancylostoma caninum* et *Trichuris vulpis*.

30 L'invention a pour objet un procédé de lutte contre les parasites et notamment les ectoparasites et, de préférence également des endoparasites de petits mammifères et notamment les chiens et les chats, caractérisés en ce que l'on traite l'animal, préventivement ou curativement, par administration en doses et proportions efficacement paraciticides, d'une part d'au moins un 35 composé (A) appartenant à la formule (I)

5



10

(I)

dans laquelle :

R_1 est un atome d'halogène, CN ou méthyle ;

15 R_2 est $S(O)_nR_3$ ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yle ou haloalkyl ;

R_3 est alkyl ou haloalkyl ;

20 R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, ou $C(O)OR_7$, alkyl, haloalkyl ou OR_8 ou un radical $-N=C(R_9)(R_{10})$;

25 R_5 et R_6 représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyl, haloalkyl, $C(O)alkyl$, $S(O)_rCF_3$ ou alcoxycarbonyle ; ou R_5 et R_6 peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre ;

R_7 représente un radical alkyl ou haloalkyl ;

30 R_8 représente un radical alkyl, haloalkyl ou un atome d'hydrogène ;

R_9 représente un radical alkyl ou un atome d'hydrogène ;

35 R_{10} représente un groupe phényl ou hétéroaryl éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, $-O-alkyl$, $-S-alkyl$, cyano, ou alkyl ;

R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène et éventuellement CN ou NO₂, mais H ou halogène étant préférés ;

5 R₁₃ représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyl, haloalkoxy, S(O)_qCF₃ ou SF₅ ;

m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

10 X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R₁₂, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique ;

15 sous réserve que, lorsque R₁ est méthyle, alors ou bien R₃ est haloalkyl, R₄ est NH₂, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est N ; ou bien R₂ est 4,5-dicyanoimidazol 2-yle, R₄ est Cl, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est =C-Cl et, d'autre part, d'au moins un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique.

20 De préférence, le parasiticide (B) est choisi dans le groupe formé par les avermectines, l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxydectine, les milbémycines et les dérivés de ces composés.

25 La structure, les caractéristiques et les procédés de fabrication des composés de type (B) sont bien connus de l'homme de l'art et on pourra se référer à la littérature technique et commerciale largement disponible. Pour les avermectines, l'ivermectine et l'abamectine, on peut se référer, par exemple, à l'ouvrage "Ivermectin and Abamectin", 1989 par M.H. 30 FISCHER and H. MROZIK, William C. CAMPBELL, ed. Springer Verlag. ou ALBERS-SCHÖNBERG et al. (1981) "Avermectins Structure Determination". J. Am. Chem. Soc. 103: 4216-4221. Pour la doramectine on pourra consulter notamment "Veterinary Parasitology" vol. 49 n° 1, juillet 1993: 5-15. Pour les milbémycines on pourra se référer, entre 35

autres, à DAVIES H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins". Nat. Prod. Rep. 3: 87-121, Mrozik H. et al, 1983, Synthesis of milbemycins from avermectins, Tetrahedron lett. 24: 5333-5336 ainsi que US-A-4 134 973.

5 Les radicaux alkyle de la définition des composés (A) de la formule (I) comprennent généralement de 1 à 6 atomes de carbone. Le cycle formé par le radical alkylène divalent représentant R_5 et R_6 ainsi que l'atome d'azote auxquels R_5 et R_6 sont rattachés, est généralement un cycle à 5, 6 ou 7 chaînons.

10 Une classe préférée de composés (A) de formule (I) comprend les composés tels que R_1 est CN, R_3 est haloalkyl, R_4 est NH₂, R_{11} et R_{12} sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, R_{13} est haloalkyl.

15 De préférence encore, X est C- R_{12} .

20 Un composé (A) de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le 1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃ phényl] 3-CN 4-[SO-CF₃] 5-NH₂ pyrazole, dénommé ci-après le composé A et dont la dénomination commune est fipronil.

25 La préparation de composés (A) de formule (I) peut être faite selon l'un ou l'autre des procédés décrits dans les demandes de brevets WO 87/3781, 93/6089, 94/21606 ou européenne 295117, ou tout autre procédé relevant de la compétence de l'homme du métier spécialiste de synthèse chimique. Pour la réalisation chimique des produits de l'invention, l'homme de l'art est considéré comme ayant à sa disposition, entre autres, tout le contenu des "Chemical Abstracts" et des documents 30 qui y sont cités.

L'administration des deux types de composés peut être concomitante et de préférence simultanée sous forme d'une composition unique.

35 L'administration peut être ponctuelle dans le temps, et dans ce cas, on préfère que le traitement selon

l'invention soit mis en oeuvre mensuellement chez le chien et chez le chat.

Des fréquences inférieures à la fréquence mensuelle sont également possible, par exemple bi ou 5 trimestrielles, ou même davantage. En d'autres termes, un procédé de lutte permanente dans un milieu dans lequel l'animal subit une forte pression parasitaire se caractérise par une administration à une fréquence bien au-dessous d'une administration quotidienne.

10 L'administration peut cependant également être continue à l'aide de moyens, en soi connus, permettant une libération ou relargage lent des composés associés dans le traitement. On peut notamment citer les microsphères à base de polymère acide polylactique ou de 15 copolymère polylactique glycolique.

20 Dans ce cas on préférera administrer à l'animal, par une voie assurant une bonne distribution systémique, un mélange de deux formulations à libération contrôlée, l'une contenant le composé (A) et l'autre le composé (B).

L'administration des composés pour le traitement peut être effectuée par une voie systémique, par exemple une voie orale ou parentérale.

25 De préférence, l'administration est effectuée de façon topique, sur la peau ou le pelage de l'animal.

30 De préférence, en cas d'administration topique, on administrera à l'animal une composition unique contenant les composés (A) et (B) dans un véhicule sensiblement liquide et sous une forme permettant une application unique, ou répétée un petit nombre de fois, sur une zone très localisée de l'animal, de préférence entre les deux épaules (formulation de type spot on). On a pu constater, de façon remarquable, qu'une telle formulation permettait d'obtenir une grande efficacité 35 chez l'animal de compagnie à la fois contre les ecto-

parasites et les endoparasites visés.

5 De préférence, le traitement est conduit de façon à administrer à l'animal, en une seule fois, une dose contenant entre 0,001 et 100 mg/kg de dérivé (A) et contenant entre 0,1 et 1 000 µg/kg de composé de type (B), notamment dans le cas d'une administration topique directe.

10 De préférence la quantité de composé (A) pour l'animal de petite taille est supérieure à 0,01 mg et de façon particulièrement préférée comprise entre 1 à 50 mg/kg de poids d'animal.

15 Pour une administration par voie orale ou parentérale, les doses peuvent comprendre les composés (A) et (B) dans les mêmes intervalles précités.

20 15 Dans le cas où les composés du traitement selon l'invention sont administrés de façon continue, par exemple, à partir de moyens de relargage à distribution systémique, on préfère que le débit de relargage soit de l'ordre de 0,001 à 0,5 mg, de préférence de 0,05 à 0,1 mg/kg par jour pour le composé (A) et de 0,1 à 200 µg/kg par jour pour le composé (B).

25 25 Dans le cas d'une administration par voie systémique orale ou parentérale, on préfère que la dose aboutisse à une concentration sanguine supérieure ou égale à 1 ng, par exemple 1 à 50 ng/ml pour le composé (A).

30 30 A cette fin, on peut préférer utiliser des formulations à relargage contrôlé. Cependant, du fait de la persistance de l'activité du fipronil et des dérivés de type (B) on peut préférer pour des raisons de simplicité, procéder à une administration systémique à l'aide de véhicules usuels.

35 35 L'objectif de ce procédé est non thérapeutique et en particulier concerne le nettoyage des poils et de la peau des animaux par élimination des parasites qui

sont présents ainsi que leurs résidus et déjections. Les animaux traités présentent ainsi un poil plus agréable à l'oeil et au toucher.

5 L'invention concerne aussi un tel procédé à visée thérapeutique, destiné à traiter et prévenir les parasitoses ayant des conséquences pathogènes.

10 L'invention a également pour objet une composition, notamment pour la lutte contre les puces chez les petits mammifères, notamment chiens et chats, caractérisée en ce qu'elle comporte d'une part au moins un composé (A) de formule (I) telle que définie ci-dessus, et d'autre part, au moins un composé endectocide (B) en quantités et proportions ayant une efficacité parasiticide pour la puce et les vers, dans un véhicule 15 acceptable pour l'animal.

La classe préférée de composés de formule (I) est celle qui a été définie plus haut.

Un composé de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le

20 $1-[2,6-\text{Cl}_2\ 4-\text{CF}_3\ \text{phényl}]3-\text{CN}\ 4-[\text{SO}-\text{CF}_3]5-\text{NH}_2$
pyrazole.

Parmi les composés de type (B), on préfère, pour les petits animaux, un composé choisi dans le groupe formé par l'ivermectine et la milbémycine.

25 La quantité efficace dans une dose est, pour le composé (A), de préférence comprise entre 0,001, préférentiellement 0,1, et 100 mg, et de façon particulièrement préférée de 1 à 50 mg/kg de poids d'animal, les quantités plus élevées étant prévues pour une libération 30 très prolongée dans ou sur le corps de l'animal.

La quantité efficace de composés (B) dans une dose est de préférence comprise entre 0,1 μg , préférentiellement 1 μg , et 1 mg, et de façon particulièrement préférée de 5 à 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids d'animal.

35 Les proportions, en poids, de composés de

formule (I) et de composés (B) sont, de préférence comprises entre 5/1 et 10 000/1.

5 Le véhicule peut être simple ou complexe et il est adapté à la voie et au mode d'administration choisie.

10 Ainsi, la composition selon l'invention peut se présenter sous forme topique, notamment sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion à déverser ou répandre sur l'animal (solution de type pour-on), de solution, suspension, microémulsion ou émulsion plus concentrée pour une application ponctuelle sur un endroit de l'animal, généralement entre les deux épaules (solution de type spot-on), d'huile, de crème, de pommade ou toute autre formulation fluide pour administration topique.

15 La formulation particulièrement préférée, et qui présente une efficacité particulièrement surprenante, notamment chez le chien et le chat, et d'une façon générale les petits mammifères, est la suspension ou 20 solution concentrée pour application ponctuelle (solution de type dit spot on).

25 Une telle préparation présente, de façon particulièrement préférée, les composés (A) et (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, et, de préférence, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation.

30 Le composé (A) de formule (I) peut être avantageusement présent dans cette formulation à raison de 1 à 20 %, de préférence de 5 à 15 % (pourcentages en poids par volume = P/V).

35 L'inhibiteur de cristallisation pourra être notamment présent à raison de 1 à 20 % (P/V), de préférence de 5 à 15 %, cet inhibiteur répondant de préférence au test selon lequel : 0,3 ml d'une solution comprenant 10 % (P/V) du composé de formule (I) dans le

5 solvant défini sous c) ci-après, ainsi que 10 % de cet inhibiteur, sont déposés sur une lame de verre à 20°C pendant 24 heures, à la suite de quoi on observe à l'oeil nu peu ou pas de cristaux, notamment moins de 10 cristaux, de préférence 0 cristaux, sur la lame de verre.

10 Le solvant organique aura de préférence une constante diélectrique comprise entre 10 et 35, de préférence entre 20 et 30, la teneur de ce solvant dans la composition globale représentant de préférence le complément à 100 % de la composition.

15 Le cosolvant organique aura de préférence un point d'ébullition inférieur à 100°C, de préférence inférieur à 80°C, et aura une constante diélectrique comprise entre 10 et 40, de préférence entre 20 et 30 ; ce cosolvant peut avantageusement être présent dans la composition selon un ratio poids/poids (P/P) par rapport au solvant compris entre 1/15 et 1/2 ; le cosolvant est volatil afin de servir notamment de promoteur de séchage et est miscible à l'eau et/ou au solvant.

20 Quoique ceci ne soit pas préféré, la composition peut éventuellement comprendre de l'eau, notamment à raison de 0 à 30 % (volume par volume V/V), en particulier de 0 à 5 %.

25 La composition peut aussi comprendre un agent antioxydant destiné à inhiber l'oxydation à l'air, cet agent étant notamment présent à raison de 0,005 à 1 % (P/V), de préférence de 0,01 à 0,05 %.

30 Comme solvants organiques on peut utiliser en particulier : l'acétone, l'éthylacétate, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le diméthylformamide, le dichlorométhane, le monoéthyléther de diéthylèneglycol (Transcutol). Ces solvants peuvent être complétés par divers excipients selon la nature des phases recherchées, tels que triglycéride caprylique/caprate C8-C10 (Estasan 35 ou Miglyol 812), acide oléique, propylène glycol.

Comme inhibiteur de cristallisation utilisable dans l'invention, on peut citer en particulier :

- la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés ; la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique ; les dérivés acryliques tels que méthacrylates et autres,

- les tensioactifs anioniques tels que les stéarates alcalins, notamment de sodium, de potassium ou d'ammonium ; le stéarate de calcium, le stéarate de triéthanolamine ; l'abiétate de sodium ; les sulfates d'alkyle, notamment le laurylsulfate de sodium et le cétylsulfate de sodium ; le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium ; les acides gras, notamment ceux dérivés de l'huile de coprah,

- les tensioactifs cationiques tels que les sels d'ammonium quaternaires hydrosolubles de formule $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés, et Y⁻ est un anion d'un acide fort tel que les anions halogénure, sulfate et sulfonates ; le bromure de cétyltriméthylammonium fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

- les sels d'amine de formule $N^+R'R''R'''$ dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés ; le chlorhydrate d'octadécylamine fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

- les tensioactifs non ioniques tels que les esters de sorbitane, éventuellement polyoxyéthylénés, en particulier Polysorbate 80, les éthers d'alkyle polyoxyéthylénés ; le stéarate de polyéthylèneglycol, les dérivés polyoxyéthylénés de l'huile de ricin, les esters

de polyglycérol, les alcools gras polyoxyéthylénés, les acides gras polyoxyéthylénés, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène,

- 5 - les tensioactifs amphotères tels que les composés lauryle substitués de la betaïne,
- ou de préférence un mélange d'au moins deux d'entre eux.

De manière particulièrement préférée, on utilisera un couple inhibiteur de cristallisation, à savoir la combinaison d'un agent filmogène de type polymérique et d'un agent tensio-actif. Ces agents seront notamment choisis parmi les composés cités plus haut comme inhibiteur de cristallisation.

10 Parmi les agents filmogènes de type polymérique particulièrement intéressants, on peut citer :

- 15 - les différents grades de polyvinyl-pyrrolidone,
- les alcools polyvinyliques, et
- les copolymères d'acétate de vinyle et de
20 vinylpyrrolidone.

Pour ce qui est des agents tensio-actifs, on citera tout particulièrement les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitane polyoxyéthylénés et notamment les différents grades de Poly-25 sorbate, par exemple le Polysorbate 80.

Agent filmogène et agent tensioactif pourront notamment être incorporés en quantités proches ou identiques dans la limite des quantités totales d'inhibiteur de cristallisation mentionnées par ailleurs.

30 Le couple ainsi constitué assure de manière remarquable les objectifs d'absence de cristallisation sur le poil et de maintien de l'aspect cosmétique du pelage, c'est-à-dire sans tendance au collage ou à l'aspect poisseux, malgré la forte concentration en matière active.

Comme cosolvant promoteur de séchage, on peut citer en particulier : l'éthanol absolu, l'isopropanol (propanol 2), le méthanol.

5 Comme agent antioxydant, on utilise notamment les agents classiques tels que : butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, acide ascorbique, métabisulfite de sodium, gallate de propyle, thiosulfate de sodium, mélange d'au plus deux d'entre eux.

10 Ces compositions concentrées se préparent habituellement par simple mélange des constituants tels que précédemment définis ; de manière avantageuse, on commence par mélanger la matière active dans le solvant principal, et on ajoute ensuite les autres ingrédients ou adjuvants.

15 Le volume appliqué peut être de l'ordre de 0,3 à 1 ml, de préférence de l'ordre de 0,5 ml pour le chat, et de l'ordre de 0,3 à 3 ml pour le chien, en fonction du poids de l'animal.

20 Les microémulsions sont aussi bien adaptées à l'application topique ponctuelle.

Les microémulsions sont des systèmes quaternaires comprenant une phase aqueuse, une phase huileuse, un tensioactif et un cotensioactif. Il s'agit de liquides translucides et isotropes.

25 Elles sont constituées de dispersions stables de micro-gouttelettes de la phase aqueuse dans la phase huileuse, ou inversement de microgouttelettes de la phase huileuse dans la phase aqueuse. La taille de ces micro-gouttelettes est inférieure à 200 nm (1 000 à 100 000 nm 30 pour les émulsions). Le film interfacial est constitué d'une alternance de molécules tensioactives (TA) et co-tensioactives (Co-TA) qui, en abaissant la tension interfaciale, permet la formation spontanée de la micro-émulsion.

35 La phase huileuse pourra notamment être

formée d'huiles minérales ou végétales, de glycérides polyglycosylés insaturés ou de triglycérides, ou encore de mélanges de tels composés. Il s'agira de préférence de triglycérides et plus particulièrement de triglycérides à chaîne moyenne, par exemple triglycéride caprilyque/ caprate C8-C10. La phase huileuse représentera notamment de 2 à 15 %, plus particulièrement de 7 à 10 %, de préférence de 8 à 9 % V/V de la microémulsion.

La phase aqueuse pourra notamment être choisie parmi eau, des dérivés de glycol en général, tels que propylène glycol, éthers de glycol, polyéthylène glycols, glycérol. On préférera le propylèneglycol, le diéthylène glycol monoéthyl éther et le dipropylène glycol monoéthyléther.

Elle interviendra à raison notamment de 1 à 4 % V/V dans la microémulsion.

Le tensio-actif sera de préférence choisi parmi le diéthylène glycol monoéthyl éther, le dipropylèneglycol monométhyl éther, les glycérides C8-C10 polyglycolysés, le 6-dioléate polyglycéryl.

Le cotensioactif sera de préférence choisi parmi les alcools à chaîne courte tels que éthanol et propanol. Il pourra aussi s'agir de l'un des composés cités comme tensioactif.

Certains composés sont communs aux trois composants phase aqueuse, tensio-actif et co-tensioactif. Toutefois on fera en sorte d'utiliser des composés différents pour chaque composant d'une même formulation.

Le rapport co-tensioactif sur tensio-actif sera de préférence de 1/7 à 1/2. On aura de préférence de 25 à 75 % V/V de tensioactif et de 10 à 55 % V/V de co-tensioactif dans la microémulsion.

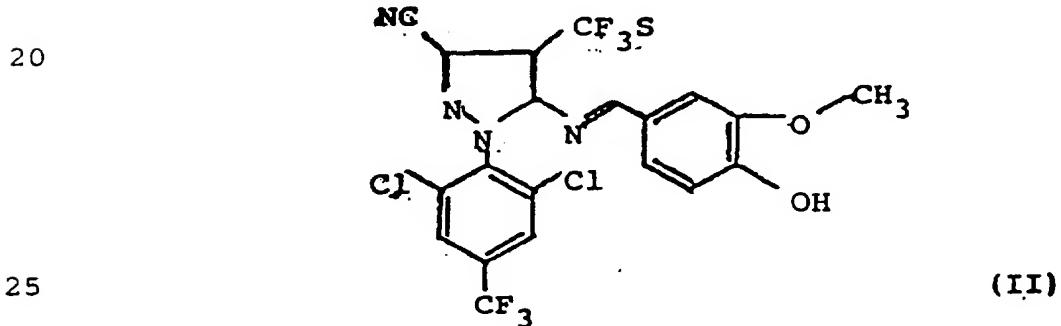
On pourra avantageusement ajouter à la microémulsion, un ou plusieurs inhibiteurs de cristallisation définis plus haut. Il s'agira de préférence d'un couple

inhibiteur de cristallisation tel que décrit plus haut, en particulier Polysorbate 80 et polyvidone (polyvinyl-pyrrolidone) tel que Kollidon 17 PF de BASF, Allemagne. Les quantités seront les mêmes que pour la solution cutanée spot-on, par exemple environ 5 % M/V de chacun des composés du couple inhibiteur de cristallisation.

5 Les composés actifs (A) et (B) pourront être présents dans les proportions indiquées pour la solution cutanée de type spot-on.

10 Pour une administration par voie orale, on pourra utiliser toutes les formulations habituelles telles que solutions, microémulsions, émulsions ou suspensions à mélanger aux aliments, ou formulations appétentes telles que boulettes ou comprimés, poudres, 15 gélules ou autres.

15 Le composé (A) préféré est, dans le cas d'une composition à absorption orale, le dérivé de formule (II) :



30 Pour une administration parentérale, on préférera une formulation en solution injectable, de préférence, par voie sous-cutanée, de préférence avec un adjuvant huileux, par exemple, un mélange de solvants organiques et d'huiles végétales.

35 La composition à administration parentérale peut également être réalisée sous forme particulaire, notamment nanoparticules et nanocapsules, microparticules, microcapsules, liposomes ou encore sous forme

d'implants. Ces particules peuvent être réalisées, notamment, en polymère acide polylactique, polylactique-glycolique, par exemple dans l'eau ou dans une huile végétale ou un triglycéride à chaîne moyenne.

5 Les compositions selon l'invention se sont révélées extrêmement efficaces pour le traitement de très longue durée des puces des mammifères et notamment de petits mammifères tels que chiens et chats.

10 Elles présentent également une efficacité certaine contre d'autres insectes parasites et notamment les tiques et les mouches et l'on comprend que l'on peut étendre l'application de la composition selon l'invention au traitement d'ectoparasites, voire d'endoparasites pour lesquels la composition s'avère présenter une utilité 15 réelle et susceptible d'être pratiquement obtenue, selon les critères de l'art vétérinaire et, notamment, contre des endoparasites majeurs, notamment le parasite de la dirofilariose et/ou les vers ronds.

20 Ainsi, par exemple, une composition à base de fipronil et de milbemectine peut également être utilisée, notamment contre les filaires et les vers ronds.

25 L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) et d'au moins un composé de type (B), tels que définis ci-dessus, pour la préparation d'une composition telle que définie ci-dessus.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif.

30 **EXEMPLE 1 : Préparation d'une formulation à absorption orale pour chien.**

35 On réalise un mélange de fipronil et d'ivermectine que l'on conditionne dans des gélules de type classique. Une gélule est prévue pour traiter un chien de 10 kg. Elle contient 200 mg de fipronil et 2,5 mg

d'ivermectine.

5 Les chiens sont traités par voie orale et expérimentalement infestés avec 100 puces et 50 tiques à J-1, J7 et un rythme hebdomadaire ensuite jusqu'à 42 jours après traitement. Les résultats montrent l'efficacité de ce traitement.

10 Dans les gelules l'ivermectine peut être remplacé par un autre endectocide (B), par exemple la milbemycine à raison de 500 µg/kg de poids animal.

De même le fipronil peut être remplacé, de préférence à égalité de dose, par le vaniliprole.

EXAMPLE 2 : Préparation d'une solution concentrée pour application ponctuelle (Spot-on).

15 On prépare une solution concentrée pour application cutanée contenant, en poids par volume de solution, 10 % de fipronil et 0,25 % d'ivermectine. Le volume d'administration est de 1 ml par 10 kg de poids animal. La composition est la suivante en poids/volume :

20 - fipronil : 10 %
- ivermectine : 0,25 %
- Polyvinylpyrrolidone (Kollidon 17 PF) : 5 %
- Polysorbate 80 (Tween 80) : 5 %
- éthanol : 10 %
- Transcutol QSP : 100 %.

25 EXAMPLE 3 : Préparation d'une microémulsion concentrée pour application ponctuelle (spot-on).

Les ingrédients retenus sont les suivants :
- phase huileuse : triglycéride caprylique/caprate C8-C10 (Estasan)
30 - phase aqueuse : propylène glycol
- tensioactif : diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol)
- cotensioactif : éthanol ou propanol 2
- couple inhibiteur de cristallisation :
35 Polysorbate 80 (Tween 80) et polyvinylpyrrolidone

(Kollidon 17 PF).

Un exemple de composition comporte :

- fipronil : 10 g
- ivermectine : 0,5 g
5 - Estasan : 8,5 ml
- Transcutol : 60 ml
- éthanol : 15 ml
- Kollidon 17 PF : 5 g
- Tween 80 : 5 g

10

- propylèneglycol QSP : 100 ml.

Dans la formulation décrite, le Transcutol joue le rôle du tensio-actif (TA) et l'éthanol ou propanol 2, celui de co-tensioactif (Co-TA). A partir 15 d'un mélange de triglycérides à chaîne moyenne (Estasan) non miscible au propylène glycol, ils permettent d'obtenir une microémulsion transparente isotrope. Le couple inhibiteur de cristallisation sera ajouté une fois la microémulsion formée.

20

EXEMPLE 4 :

Cinq chiens de 12 kg, à jeun reçoivent l'application de 1 ml de composition selon l'exemple 2 ou 3, soit 100 mg de fipronil et 2,5 mg d'ivermectine par application cutanée localisée entre les deux épaules. Les 25 mesures faites dans le plasma des animaux montrent l'obtention d'un pic d'ivermectine de 1 000 à 1 500 à 2 000 pg/ml.

Un traitement mensuel ou même bimensuel du chien permet de contrôler totalement les puces, les 30 tiques ainsi que les parasites de la dirofilariose.

EXEMPLE 5 : Préparation d'une composition injectable.

On traite un groupe de chiens par voie sous-cutanée à l'aide d'une solution à 3,3 % m/V de fipronil 35 et 0,08 % d'ivermectine dans un mélange de solvants

organiques et d'huile végétale ou de triglycoside à chaîne moyenne

- 5
- fipronil 3,3 g
 - Ivermectine 0,08 g
 - Transcutol 15 ml
 - Estasan QSP 100 ml.

Des concentrations plasmatiques minimum efficaces sont obtenues pendant une durée d'au moins trois mois contre les puces et les tiques et les cycles 10 de dirofilariose sont interrompus.

EXEMPLE 6 :

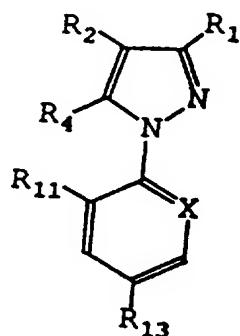
15 On traite des chiens par voie sous-cutanée avec des microsphères de polymère acide polylactique, ou de copolymère polylactique-glycolique PLA 100 D.L., de poids moléculaire 100 000 environ à 15 % m/V dans l'eau ou dans une huile végétale ou dans un triglycéride à chaîne moyenne et contenant 3,3 % m/V en fipronil et 0,08 % m/V en ivermectine, à raison de 0,3 ml/kg.

20 Des concentrations plasmatiques efficaces en fipronil sont obtenues pendant une durée d'au moins six à sept mois contre les puces et les tiques.

REVENDICATIONS

1. Composition contre les parasites et notamment les ectoparasites et, de préférence également des endoparasites de petits mammifères et notamment les chiens et les chats, caractérisés en ce qu'elle comporte, dans un véhicule acceptable pour l'animal, des quantités et proportions ayant une efficacité parasiticide pour la puce et les vers d'une part d'au moins un composé A 10 appartenant à la formule (I)

15



20

(I)

dans laquelle :

R₁ est un atome d'halogène, CN ou méthyle ;R₂ est S(O)_nR₃ ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yle ou haloalkyl ;

25

R₃ est alkyl ou haloalkyl ;R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ ou C(O)OR₇, alkyl, haloalkyl ou OR₈ ou un radical N=C(R₉)(R₁₀) ;

30

R₅ et R₆ représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyl, haloalkyl, C(O)alkyl, S(O)_pCF₃ ou alcoxycarbonyle ; où R₅ et R₆ peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre ;

35

R₇ représente un radical alkyl ou haloalkyl ;

R₈ représente un radical alkyl, haloalkyl ou un atome d'hydrogène ;

R₉ représente un radical alkyl ou un atome d'hydrogène ;

5 R₁₀ représente un groupe phényle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano, ou alkyl ;

10 R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène et éventuellement CN ou NO₂, mais H ou halogène étant préférés ;

15 R₁₃ représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyl, haloalkoxy, S(O)_qCF₃ ou SF₅ ;

m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0,1 ou 2 ;

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R₁₂, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique ;

20 sous réserve que, lorsque R₁ est méthyle, alors ou bien R₃ est haloalkyl, R₄ est NH₂, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est N; ou bien R₂ est 4,5-dicyanoimidazol 2-yle, R₄ est Cl, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est =C-Cl.

25 et, d'autre part, d'au moins un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique.

30 2. Composition selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé (B) est choisi dans le groupe formé par les avermectines, l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxydectine, les milbémycines et leurs dérivés.

35 3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que les radicaux alkyle comportent de 1 à 6 atomes de carbone.

4. Composition selon l'une des revendications

1 à 3, caractérisée en ce que le cycle formé par le radical alkylène divalent représentant R_5 et R_6 , ainsi que l'atome d'azote auquel R_5 et R_6 sont rattachés, possède 5, 6 ou 7 chainons.

5 5. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est tel que R_1 est CN, et/ou R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} et R_{12} sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, et R_{13} est haloalkyle.

10 6. Composition selon la revendication 5 caractérisée en ce que le composé (A) est

1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃ phényl]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole.

15 7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé de type (B) est choisi parmi l'ivermectine et les milbémycines.

20 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que la quantité efficace dans une dose est, pour le composé (A), comprise entre 0,001, préférentiellement 0,1 et 100 mg/kg de poids d'animal, et, pour le composé (B) entre 0,1 μ g, préférentiellement 1 μ g et 1 mg/kg de poids d'animal.

25 9. Composition selon la revendication 8 caractérisée en ce que la quantité de composé (A) dans une dose est comprise entre 1 et 50 mg/kg.

10. Composition selon l'une des revendications 8 et 9, caractérisée en ce que la quantité de composé (B) dans une dose est comprise entre 5 et 200 μ g/kg.

30 11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisé en ce que les proportions, en poids, de composés (A) de formule (I) et de composés (B) sont comprises entre 5/1 et 10 000/1.

35 12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle est réalisée

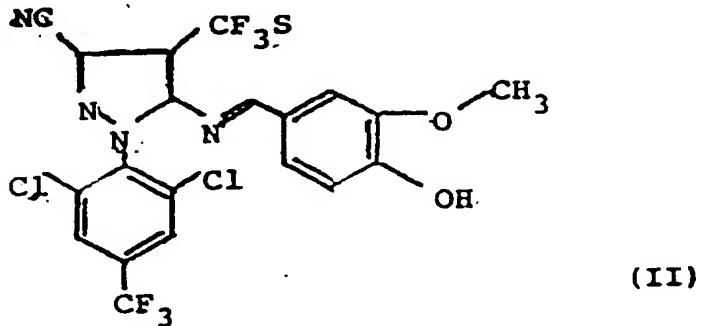
sous forme de solution, suspension, microémulsion ou émulsion concentrée pour application ponctuelle.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que la composition présente les composés (A) et (B) dans un véhicule d'application cutanée contenant un solvant organique, et, éventuellement, un cosolvant organique et/ou un inhibiteur de cristallisation, de préférence un couple inhibiteur de cristallisation.

14. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, pour une administration par voie orale, caractérisée en ce qu'elle est réalisée sous forme de solution, microémulsion, émulsion ou suspension à mélanger aux aliments, ou formulation appétente telle que boulettes ou comprimés, poudres, gélules.

15. Composition selon la revendication 14, caractérisé en ce que le composé (A) est le dérivé de formule (II) :

20



25

30

16. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle est réalisée sous forme de solution injectable.

17. Composition selon la revendication 16, caractérisée par un adjuvant huileux.

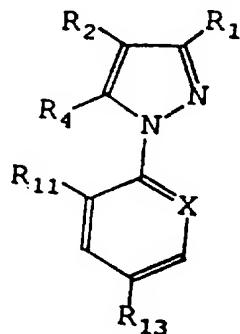
35

18. Composition selon la revendication 16,

caractérisée en ce qu'elle est réalisée sous forme particulière, notamment nanoparticules et nanocapsules, microparticules, microcapsules, liposomes, pour un relargage contrôlé.

5 19. Utilisation d'une part, d'au moins un composé (A) appartenant à la formule (I)

10



15

(I)

dans laquelle :

R₁ est un atome d'halogène, CN ou méthyle ;

20 R₂ est S(O)_nR₃ ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yle ou haloalkyl ;

R₃ est alkyl ou haloalkyl ;

25 R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ ou C(O)OR₇, alkyl, haloalkyl ou OR₈ ou un radical N=C(R₉)(R₁₀) ;

30 R₅ et R₆ représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyl, haloalkyl, C(O)alkyl, S(O)_rCF₃ ; où R₅ et R₆ peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre ;

R₇ représente un radical alkyl ou haloalkyl ;

R₈ représente un radical alkyl, haloalkyl ou un atome d'hydrogène ;

35 R₉ représente un radical alkyl ou un atome

d'hydrogène ;

5 R_{10} représente un groupe phényle ou hétéro-aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano, ou alkyl ;

R_{11} et R_{12} représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène et éventuellement CN ou NO_2 , mais H ou halogène étant préférés;

10 R_{13} représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyl, haloalkoxy, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

m , n , q , r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0,1 ou 2 ;

15 X représente un atome d'azote trivalent ou un radical $C-R_{12}$, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique ;

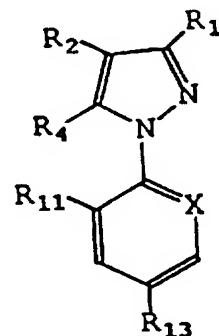
20 sous réserve que, lorsque R_1 est méthyle, alors ou bien R_3 est haloalkyl, R_4 est NH_2 , R_{11} est Cl, R_{13} est CF_3 , et X est N; ou bien R_2 est 4,5-dicyanoimidazol 2-yle, R_4 est Cl, R_{11} est Cl, R_{13} est CF_3 , et X est $=C-Cl$.

25 et, d'autre part, d'au moins un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique, pour la préparation d'une composition contre les parasites et notamment les ectoparasites et, de préférence également des endoparasites de petits mammifères et notamment les chiens et les chats.

20. Utilisation selon la revendication 19, pour la préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18.

21. Procédé de lutte contre les parasites et notamment les ectoparasites et, de préférence également des endoparasites de petits mammifères et notamment les chiens et les chats, caractérisés en ce que l'on traite l'animal, préventivement ou curativement, par administration en doses et proportions efficacement paraciticides, d'une part d'au moins un composé (A) appartenant à la formule (I)

10



15

20

(I)

dans laquelle :

R₁ est un atome d'halogène, CN ou méthyle ;

R₂ est S(O)_nR₃ ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yle ou 25 haloalkyl ;

R₃ est alkyl ou haloalkyl ;

R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, ou C(O)OR₇, alkyl, haloalkyl ou OR₈ ou un radical -N=C(R₉)(R₁₀) ;

30 R₅ et R₆ représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyl, haloalkyl, C(O)alkyl, S(O)_pCF₃ ou alcoxycarbonyle ; ou R₅ et R₆ peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre ;

35

R₇ représente un radical alkyl ou haloalkyl ;

R₈ représente un radical alkyl, haloalkyl ou un atome d'hydrogène ;

5 R₉ représente un radical alkyl ou un atome d'hydrogène ;

R₁₀ représente un groupe phényl ou hétéroaryl éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano, ou alkyl ;

10 R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène et éventuellement CN ou NO₂, mais H ou halogène étant préférés ;

15 R₁₃ représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyl, haloalkoxy, S(O)_qCF₃ ou SF₅ ;

m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0,1 ou 2 ;

20 X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R₁₂, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique ;

25 sous réserve que, lorsque R₁ est méthyle, alors ou bien R₃ est haloalkyl, R₄ est NH₂, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est N ; ou bien R₂ est 4,5-dicyanoimidazol 2-yle, R₄ est Cl, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est =C-Cl et, d'autre part, d'au moins un composé (B) formé d'un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique.

30 22. Procédé selon la revendication 21, caractérisé en ce que le parasiticide (B) est choisi dans le groupe formé par les avermectines, l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxydectine, les milbémycines et les dérivés de ces composés.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 et 22, caractérisé en ce que l'on traite l'animal par administration d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18.

5 24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 23, caractérisé en ce que l'on traite l'animal par une administration au-dessous d'une administration quotidienne, notamment par une administration bi ou trimestrielle, de préférence 10 mensuelle.

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 23, caractérisé en ce que les composés (A) et (B) sont administrés sous une forme à libération ou relargage lent.

15 26. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'on traite l'animal par administration, par une voie permettant une distribution systémique, d'un mélange de deux formulations à libération contrôlée, l'une contenant le composé (A) et 20 l'autre le composé (B).

27. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 25, caractérisé en ce que l'on traite l'animal par voie systémique, notamment par voie orale ou parentérale.

25 28. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 24, caractérisé en ce que l'on traite l'animal par administration topique, notamment à l'aide d'une formulation de type spot on.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A01N47/02 A01N43/56 A61K31/71 // (A01N47/02, 43:90, 25:00),
(A01N43/56, 43:90, 25:00), (A61K31/71, 31:415)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A01N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EP 0 295 117 A (MAY & BAKER LTD) 14 December 1988 cited in the application</p> <p>see page 2, line 5 – line 27 see page 3, line 46 see page 4, line 42 – line 63 see page 6, line 17 – line 38 see page 6, line 43 – line 48 see page 6, line 63 – page 7, line 17 see page 7, line 64 – line 65 see page 8, line 4</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-7, 12-14, 16-23, 25-28
Y		24

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

2 December 1997

09/12/1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL – 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lamers, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 97/01548

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE CABAB STN-International STN-accession no. 95:202002, J.M.POSTAL: "Efficacy of 0.25% fipronil based formulation spray in the treatment and prevention of flea infestations of dogs and cats" XP002028860 see abstract & PROFESSIONE VETERINARIA, no. 1, 1995, pages 17-18, ---</p>	24
X	<p>EP 0 500 209 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 26 August 1992 --- see page 2, line 43 - page 3, line 14 see page 45, line 57 - page 46, line 16 see page 47, line 3 - line 35 see page 47, line 57 - page 48, line 15 see page 49, line 13 see page 49, line 18 - line 19 ---</p>	1-5, 7, 12-14, 16-23, 25-28
X	<p>EP 0 679 650 A (BAYER AG) 2 November 1995 --- see page 2, line 14 - line 30 see page 6, line 31 - page 7, line 33 see page 9, line 20 see page 9, line 40 - line 41 & AU 16427 95 A cited in the application ---</p>	1-5, 7, 12-14, 16-23, 25-28
X	<p>US 5 360 910 A (HUANG JAMIN ET AL) 1 November 1994 see column 4, line 48 see column 16; table 2 see column 38, line 51 - line 52 ---</p>	15
A	<p>"EXTENDED EFFICACY SPECTRUM OF AZOLE PESTICIDES" RESEARCH DISCLOSURE, no. 380, 1 December 1995, HAVANT GB, page 802 XP000549823 see the whole document ---</p>	1-28
A	<p>WO 96 16543 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE ;MIZUTANI TAKAAKI (JP); IKEDA MICHIIKO () 6 June 1996 see page 2, line 9 - line 12 see page 2, line 16 - page 4, line 19 see page 7, line 23 - line 31 ---</p>	1-28
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ditional Application No
PCT/FR 97/01548

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	FR 2 713 889 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 23 June 1995 see page 1, line 1 - line 17 see page 2, line 1 - line 14 ----	1-28
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9240 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C02, AN 92-327692 XP002028892 & JP 04 235 104 A (MITSUBISHI KASEI CORP) , 24 August 1992 see abstract ----	1-28
A	P.R.COOPER ET AL.: "Use of fipronil to eliminate recurrent infestation by Trichodectes canis in a pack of bloodhounds" THE VETERINARY RECORD, vol. 139, no. 4, 27 July 1996, page 95 XP000647016 see the whole document ----	1-28
A	R.ATWELL ET AL.: "The Effects of Fipronil on Ixodes holocyclus on Dogs in Northern NSW" AUSTRALIAN VETERINARY PRACTITIONER, vol. 26, no. 3, September 1996, page 155 XP000647073 see the whole document ----	1-28
A	DATABASE CABAB STN-International STN-accession no. 95:202003, C.GENCHI ET AL.: "Efficacy of fipronil in a spray formulation (Frontline RM) in treating flea and tick infestation on dogs" XP002028859 see abstract & PROFESSIONE VETERINARIA, no. 1, (suppl.), 1995, pages 19-22, -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0295117 A	14-12-88	AU 618266 B		19-12-91
		AU 1755488 A		15-12-88
		CA 1330089 A		07-06-94
		CN 1027341 B		11-01-95
		DD 281744 B		20-02-97
		DK 314088 A		13-12-88
		EG 19113 A		30-11-94
		FI 100329 B		14-11-97
		FI 951839 A		18-04-95
		HU 210668 B		28-06-95
		HU 9500470 A		30-10-95
		IL 105138 A		26-08-94
		JP 63316771 A		26-12-88
		KR 9701475 B		06-02-97
		MX 11842 A		01-12-93
		NO 175367 B		27-06-94
		OA 8880 A		31-10-89
		RU 2051909 C		10-01-96
		US 5547974 A		20-08-96
		US 5608077 A		04-03-97
		US 5232940 A		03-08-93
EP 0500209 A	26-08-92	AT 158290 T		15-10-97
		AU 644259 B		02-12-93
		AU 1025192 A		28-01-93
		BG 95776 A		24-03-94
		CA 2059088 A		19-07-92
		CN 1063283 A		05-08-92
		CS 9200130 A		16-09-92
		DE 69222202 D		23-10-97
		EG 19658 A		30-09-95
		IL 100678 A		19-01-96
		JP 5086054 A		06-04-93
		MX 9200182 A		01-10-92
		NO 179282 B		03-06-96
		NZ 241314 A		27-09-94
		OA 9756 A		30-11-93
		PL 168730 B		29-03-96
		RU 2088580 C		27-08-97
		TR 25675 A		01-07-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/FR 97/01548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0500209 A		US 5306694 A		26-04-94
EP 0679650 A	02-11-95	DE 4414333 A AU 1642795 A BR 9501764 A CA 2147546 A CN 1125727 A FI 951908 A HU 71259 A JP 7291963 A NZ 270974 A ZA 9503288 A		26-10-95 02-11-95 21-11-95 26-10-95 03-07-96 26-10-95 28-11-95 07-11-95 27-02-96 11-01-96
US 5360910 A	01-11-94	US 5236938 A AU 655014 B AU 1519292 A BG 61076 B CA 2067282 A CN 1066265 A CS 9201337 A EP 0511845 A HU 213630 B IL 101702 A JP 5148240 A MX 9201954 A NZ 242551 A TR 26522 A OA 9749 A PL 169737 B RU 2088576 C		17-08-93 01-12-94 05-11-92 31-10-96 31-10-92 18-11-92 18-11-92 04-11-92 28-08-97 31-03-96 15-06-93 01-11-92 27-09-94 15-03-95 30-11-93 30-08-96 27-08-97
WO 9616543 A	06-06-96	AU 4176596 A CA 2200603 A EP 0794701 A JP 8225414 A ZA 9510186 A		19-06-96 06-06-96 17-09-97 03-09-96 11-06-96
FR 2713889 A	23-06-95	JP 7179307 A BR 9405197 A CN 1124087 A		18-07-95 17-10-95 12-06-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In. tional Application No

PCT/FR 97/01548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2713889 A		ES 2100122 A IT RM940820 A,B US 5567429 A	01-06-97 21-06-95 22-10-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ..ide Internationale No

PCT/FR 97/01548

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A01N47/02 A01N43/56 A61K31/71 // (A01N47/02, 43:90, 25:00),
(A01N43/56, 43:90, 25:00), (A61K31/71, 31:415)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A01N A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>EP 0 295 117 A (MAY & BAKER LTD) 14 décembre 1988 cité dans la demande</p> <p>voir page 2, ligne 5 - ligne 27 voir page 3, ligne 46 voir page 4, ligne 42 - ligne 63 voir page 6, ligne 17 - ligne 38 voir page 6, ligne 43 - ligne 48 voir page 6, ligne 63 - page 7, ligne 17 voir page 7, ligne 64 - ligne 65 voir page 8, ligne 4</p> <p>---</p>	1-7, 12-14, 16-23, 25-28
Y	---	24

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 décembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/12/1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lamers, W

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De...nde Internationale No

PCT/FR 97/01548

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>DATABASE CABA STN-International STN-accession no. 95:202002, J.M.POSTAL: "Efficacy of 0.25% fipronil based formulation spray in the treatment and prevention of flea infestations of dogs and cats" XP002028860 voir abrégé & PROFESSIONE VETERINARIA, no. 1, 1995, pages 17-18,</p> <p>---</p>	24
X	<p>EP 0 500 209 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 26 août 1992</p> <p>voir page 2, ligne 43 - page 3, ligne 14 voir page 45, ligne 57 - page 46, ligne 16 voir page 47, ligne 3 - ligne 35 voir page 47, ligne 57 - page 48, ligne 15 voir page 49, ligne 13 voir page 49, ligne 18 - ligne 19</p> <p>---</p>	1-5, 7, 12-14, 16-23, 25-28
X	<p>EP 0 679 650 A (BAYER AG) 2 novembre 1995</p> <p>voir page 2, ligne 14 - ligne 30 voir page 6, ligne 31 - page 7, ligne 33 voir page 9, ligne 20 voir page 9, ligne 40 - ligne 41 & AU 16427 95 A cité dans la demande</p> <p>---</p>	1-5, 7, 12-14, 16-23, 25-28
X	<p>US 5 360 910 A (HUANG JAMIN ET AL) 1 novembre 1994</p> <p>voir colonne 4, ligne 48 voir colonne 16; tableau 2 voir colonne 38, ligne 51 - ligne 52</p> <p>---</p>	15
A	<p>"EXTENDED EFFICACY SPECTRUM OF AZOLE PESTICIDES" RESEARCH DISCLOSURE, no. 380, 1 décembre 1995, HAVANT GB, page 802 XP000549823 voir le document en entier</p> <p>---</p>	1-28
A	<p>WO 96 16543 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE ;MIZUTANI TAKAAKI (JP); IKEDA MICHIOHIKO () 6 juin 1996</p> <p>voir page 2, ligne 9 - ligne 12 voir page 2, ligne 16 - page 4, ligne 19 voir page 7, ligne 23 - ligne 31</p> <p>---</p>	1-28
		-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. ...nde Internationale No

PCT/FR 97/01548

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 713 889 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 23 juin 1995 voir page 1, ligne 1 - ligne 17 voir page 2, ligne 1 - ligne 14 ----	1-28
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9240 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C02, AN 92-327692 XP002028892 & JP 04 235 104 A (MITSUBISHI KASEI CORP) , 24 août 1992 voir abrégé ----	1-28
A	P.R.COOPER ET AL.: "Use of fipronil to eliminate recurrent infestation by Trichodectes canis in a pack of bloodhounds" THE VETERINARY RECORD, vol. 139, no. 4, 27 juillet 1996, page 95 XP000647016 voir le document en entier ----	1-28
A	R.ATWELL ET AL.: "The Effects of Fipronil on Ixodes holocyclus on Dogs in Northern NSW" AUSTRALIAN VETERINARY PRACTITIONER, vol. 26, no. 3, septembre 1996, page 155 XP000647073 voir le document en entier ----	1-28
A	DATABASE CABA STN-International STN-accession no. 95:202003, C.GENCHI ET AL.: "Efficacy of fipronil in a spray formulation (Frontline RM) in treating flea and tick infestation on dogs" XP002028859 voir abrégé & PROFESSIONE VETERINARIA, no. 1,(suppl.), 1995, pages 19-22, -----	1-28
1		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. unde Internationale No

PCT/FR 97/01548

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
EP 0295117 A	14-12-88	AU	618266	B	19-12-91
		AU	1755488	A	15-12-88
		CA	1330089	A	07-06-94
		CN	1027341	B	11-01-95
		DD	281744	B	20-02-97
		DK	314088	A	13-12-88
		EG	19113	A	30-11-94
		FI	100329	B	14-11-97
		FI	951839	A	18-04-95
		HU	210668	B	28-06-95
		HU	9500470	A	30-10-95
		IL	105138	A	26-08-94
		JP	63316771	A	26-12-88
		KR	9701475	B	06-02-97
		MX	11842	A	01-12-93
		NO	175367	B	27-06-94
		OA	8880	A	31-10-89
		RU	2051909	C	10-01-96
		US	5547974	A	20-08-96
		US	5608077	A	04-03-97
		US	5232940	A	03-08-93
EP 0500209 A	26-08-92	AT	158290	T	15-10-97
		AU	644259	B	02-12-93
		AU	1025192	A	28-01-93
		BG	95776	A	24-03-94
		CA	2059088	A	19-07-92
		CN	1063283	A	05-08-92
		CS	9200130	A	16-09-92
		DE	69222202	D	23-10-97
		EG	19658	A	30-09-95
		IL	100678	A	19-01-96
		JP	5086054	A	06-04-93
		MX	9200182	A	01-10-92
		NO	179282	B	03-06-96
		NZ	241314	A	27-09-94
		OA	9756	A	30-11-93
		PL	168730	B	29-03-96
		RU	2088580	C	27-08-97
		TR	25675	A	01-07-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document brevet cité

Date de publication

Membre(s) de la famille de brevet(s)

Date de publication

Document brevet cité au rapport de recherche

Date de publication

Membre(s) de la famille de brevet(s)

Date de publication

EP 0500209 A US 5306694 A 26-04-94

EP 0679650 A 02-11-95 DE 4414333 A 26-10-95
AU 1642795 A 02-11-95
BR 9501764 A 21-11-95
CA 2147546 A 26-10-95
CN 1125727 A 03-07-96
FI 951908 A 26-10-95
HU 71259 A 28-11-95
JP 7291963 A 07-11-95
NZ 270974 A 27-02-96
ZA 9503288 A 11-01-96

US 5360910 A 01-11-94 US 5236938 A 17-08-93
AU 655014 B 01-12-94
AU 1519292 A 05-11-92
BG 61076 B 31-10-96
CA 2067282 A 31-10-92
CN 1066265 A 18-11-92
CS 9201337 A 18-11-92
EP 0511845 A 04-11-92
HU 213630 B 28-08-97
IL 101702 A 31-03-96
JP 5148240 A 15-06-93
MX 9201954 A 01-11-92
NZ 242551 A 27-09-94
TR 26522 A 15-03-95
OA 9749 A 30-11-93
PL 169737 B 30-08-96
RU 2088576 C 27-08-97

WO 9616543 A 06-06-96 AU 4176596 A 19-06-96
CA 2200603 A 06-06-96
EP 0794701 A 17-09-97
JP 8225414 A 03-09-96
ZA 9510186 A 11-06-96

FR 2713889 A 23-06-95 JP 7179307 A 18-07-95
BR 9405197 A 17-10-95
CN 1124087 A 12-06-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. Je Internationale No

PCT/FR 97/01548

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2713889 A		ES 2100122 A IT RM940820 A, B US 5567429 A	01-06-97 21-06-95 22-10-96